

**Einfluß von Gelatine und niedermolekularem Dextran
auf das arterielle Blutdruckverhalten und die
Nierenfunktion der Ratten bei experimenteller
Anurie durch Entblutungshypotonie**

von

Wilhelm Gampert

aus

Schwabach

Aus der IV. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. U. Gessler

**Einfluß von Gelatine und niedermolekularem Dextran
auf das arterielle Blutdruckverhalten und die
Nierenfunktion der Ratten bei experimenteller
Anurie durch Entblutungshypotonie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Wilhelm Gampert
aus
Schwabach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. U. Gessler

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 18.3.1974

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med.
U. Gessler für die Überlassung des Themas dieser
Arbeit sowie für seine freundliche Unterstützung.

Mein weiterer Dank richtet sich an Herrn Dr. med.
K. Schröder sowie an die deutsche Forschungsgemein-
schaft, die die Durchführung dieser Arbeit durch
ihre finanzielle Unterstützung ermöglichte.

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite	1
II.	Zur Morphologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens	Seite	6
III.	Zur Pharmakologie der verwen- deten Volumenersatzmittel	Seite	10
IV.	Fragestellung	Seite	12
V.	Methode	Seite	13
VI.	Bemerkungen zur Methode	Seite	15
VII.	Kritik der Methode	Seite	17
VIII.	Ergebnisse	Seite	18
IX.	Zusammenfassung der Ergebnisse	Seite	30
X.	Diskussion der Ergebnisse	Seite	32
XI.	Zusammenfassung	Seite	40
XII.	Literaturverzeichnis	Seite	42

I. Einleitung

Die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens ist das Schocksyndrom. Entsteht es durch Volumenmangel, so bildet den Mittelpunkt der Therapie eine rechtzeitige und ausreichende Volumensubstitution. Dies gilt vor allem für die hypovolämischen Kollapsformen nach Blut- und Plasmaverlusten. Die Art des Volumenersatzes ist vielseitig; gebräuchliche Volumensubstitutionsmittel sind z. Zt. die auf Gelatine- oder Dextranbasis hergestellten sog. Plasmaexpander.

Jeder größere, nicht korrigierte Blutverlust wirkt sich u. a. auf die Nierenfunktion aus. Der Volumenmangel hat eine Abnahme der Filtration zur Folge. Durch die Minderung des Filtrates kommt es zu einer Verlangsamung des Primärharnflusses durch das Nephron. Die tubuläre Passagezeit wird verlängert, damit steigt die Verweildauer des Einflusses schädlicher Substanzen. Die abnehmende Filtration, die verlangsamte Tubuluspassage und die Anreicherung toxischer Substanzen enden im circulus vitiosus einer weiteren Tubulusschädigung. Hieraus kann sich ein akutes Nierenversagen entwickeln. Edel (14) definiert es als "eine unabhängig von einem renalen Grundleiden kurzfristig entstehende und fakultativ zur Urämie fortschreitende, reversible Niereninsuffizienz infolge einer plötzlichen, von äußeren Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz unabhängigen, kritischen Herabsetzung der renalen Ausscheidungsfunktion, die durch eine causale Therapie bisher nicht zu beeinflussen ist."

Die zahlreichen ätiologischen Faktoren, die ein akutes Nierenversagen zu inducieren vermögen, lassen sich in 3 Gruppen zusammenfassen:

1. Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes
2. Intoxikation
3. Schock

Obwohl die Ätiologie des akuten Nierenversagens vielschichtig ist, besteht in Verlauf und Symptomen im wesentlichen Einheitlichkeit. Innerhalb des akuten Nierenversagens lassen sich meist 3 Abschnitte erkennen, die zeitlich gut abgrenzbar sind:

1. Die Schädigungs- oder Entwicklungsphase
2. Die oligo-anurische Phase
3. die polyurische reparative Phase

Während der Schädigungsphase kommt es zu Funktionsstörungen am Tubulussystem und zur Verminderung der glomerulären Filtration. Überwiegt der Grad der Filtrationsminderung, ist die Oligurie bzw. die Anurie die Folge; überwiegt der Grad der Einschränkung der tubulären Resorption, so resultiert daraus die Polyurie, da der noch vorhandene Primärharn nur in vermindertem Umfang resorbiert werden kann. Nicht immer lassen sich alle Phasen des Nierenversagens nachweisen, von Stärke und Dauer der einwirkenden Noxe hängt es ab, ob sich eine komplette Anurie, eine Oligurie, oder, in leichteren Fällen, sofort eine Polyurie ausbildet.

Über die praerenalen und renalen Faktoren des akuten Nierenversagens soll folgende Tabelle Aufschluß erteilen (modifiziert nach Gessler). Die postrenale Anurie findet ihre Ursache in einem mechanischen Verschuß der ableitenden Harnwege.

Praerenale Ursachen des akuten Nierenversagens:

1. Hypovolämischer Schock

Blutverlust: Gefäßverletzung, Frakturen, Muskelquetschung, Leber- und Milzruptur, Ruptur von Aneurysmen, Ulkusblutung, Ösophagusvarizenblutung, Infarzierung des Darmes, hämorrhagische Pankreatitis, Extrauterin-gravidität, postoperative Blutung
(50)

2. Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Dehydratation

Flüssigkeits-

verlust: Gastrointestinal:
(50) Erbrechen, Durchfall, Fistel, Sonde
Renal:
Salzverlierende Nephritis, Salzverlustsyndrom bei Nebennierenrindeninsuffizienz
In den 3. Raum:
Peritonitis, Pleuritis, Pankreatitis
Verbrennungen
Diuretica

3. Hämolyse, Myolyse

Muskelzerquetschung
Seifenabort
Verbrennung

Elektrounfall
CO - Vergiftung
Fehltransfusion

4. Endogene Intoxikation

Ileus, Peritonitis	Schwangerschaftstoxikose
Perforation	Schwere infektiös-toxische Zustände

5. Exogene Intoxikation

CO-Vergiftung	Schwermetalle
---------------	---------------

Renale Ursachen des akuten Nierenversagens:

1. Exogene Intoxikation

Schwermetalle	Kohlenwasserstoffe
Sulfonamide	Hexamethylentetramin
Phosphor	Chlorate
Methylalkohol	Oxalsäure

2. Toxische Ursachen bei Infektionskrankheiten

Sepsis, Pyämie	M. Weil
Septischer Abort	Tox. Pneumonie

3. Toxisch - allergische Reaktionen

Antibiotica	Sulfonamide
Phenylbutazon	Röntgenkontrastmittel

4. Vorgeschädigte Nieren als Teilfaktor

Pyelonephritis

Interstitielle Nephritis
(Phenacetin)

Plasmocytomniere

Erythematodes

Nierenamyloid

II. Zur Morphologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens

Morphologisch betrachtet läßt sich eine Vielzahl charakteristischer pathologisch-anatomischer Befunde am Tubulussystem bei kaum veränderten Glomerula im akuten Nierenversagen demonstrieren. Schwierig ist die Interpretation der morphologischen Substrate, d. h. die Zuordnung der pathologisch-anatomischen Befunde zu den entsprechenden Funktionsstörungen.

Die Nieren sind infolge vermehrter Wassereinlagerung um etwa 30 % schwerer als normale Nieren (6). An Veränderungen am Glomerulum beschrieb Zollinger geringgradige Verquellungen an Basalmembran, Endothel und Deckepithel (70). Eine Vergrößerung des Bowmanschen Kapselraumes, mit Blut gefüllte Schlingen, Fibrinthromben in den Kapillaren sowie gestreckte Basalmembranen werden von anderen Autoren genannt (24). Erythrocytensludges, Thrombocytenagglomerate und Mikrothromben in Glomerulum-schlingen wurden nach einer vorübergehenden Nierenischämie beobachtet (24).

Schubert (24) nennt an Veränderungen: trübe Schwellung der Tubulusepithelien, Tubulusrupturen mit Ödemen, diffuse Nekrosen einzelner Hauptstücksepithelien, als osmotische Nephrose bezeichnete Schwellung und Vakuolisierung der Hauptstücksepithelien, die nach Verabfolgung vor allem von Plasmaexpandern auftreten, tubulovasculäre Aneurysmata, Weitstellung sowie hernienartige Ausstülpungen der Harnkanälchen, Ansammlungen unreifer Blutzellen in den Markkapillaren, Chromoproteinpraecipitate und nekrotische Veränderungen in den Sammelrohrepithelien, interstitielle Ödeme, interstitielle Fibrosen, atypische Fibrinpraecipitate in den Blutgefäßen, ausgedehnte Rindennekrosen.

Zur Pathogenese:

Ponfick (40) nahm an, daß dem akuten Nierenversagen eine Obstruktion der Tubuli durch Proteinzylinder zugrunde

liege - eine Hypothese, die auch später vertreten wurde (3, 37). Diese sog. Verstopfungs- oder Verlegungstheorie, die sich auf postmortal in den Tubuli gefundene Chromoproteinzyylinder (Hb, Myoglobin) bei Fehltransfusionen stützt, was für das Zustandekommen der Anurie verantwortlich gemacht wurde, konnte inzwischen mit Hilfe der Lissamingrün-Methode von Steinhausen, Gessler u. M. (19, 20, 21) widerlegt werden. Es gelang ihnen der Nachweis, daß sich nach einer durch Hämatinvergiftung experimentell herbeigeführten Anurie durch eine Verlängerung der tubulären Passage Zylinder in den Tubuli ausbilden, was jedoch als sekundär anzusehen ist. Die Zylinder entstehen durch Resorption des Wassers im Tubulus bei verlangsamter Passage, sie setzen sich aus nicht resorbierbaren Anteilen zusammen. Keineswegs kommt die Anurie durch Verlegen der Tubuli zustande; die Zylinder lassen sich durch Mannit unter Verkürzung der Passagezeit ausschwemmen. Dieses Ergebnis wurde von Steinhausen mikrokineatographisch erhärtet (55). Eine weitere Bestätigung hierzu erbrachten Flanigan und Oken (16), die im Experiment nach Hg-Cl_2 -Vergiftung eine Abnahme des Glomerulumfiltrates sowie eine Verminderung des durch direkte Messung ermittelten Druckes im Tubulus herbeiführten, wobei die Einschränkung des Glomerulumfiltrates ohne jegliche Zunahme des Druckes im Tubulus erfolgte. Mit wachsender Filtration kam es rasch zu einer Ausschwemmung der Tubuluszyylinder.

Nach Zollinger (69) führt die Schwellung des interstitiellen Nierengewebes mit intratubulärer Widerstandserhöhung zur Anurie. Die Steigerung des Innendruckes ("Nierenglaukom") durch Ödem des Nierengewebes soll interstitielle Gefäße und Tubuli derart komprimieren, daß der zur Filtration notwendige Druck nicht mehr erreicht wird. Diese Vorstellung verführte dazu, die Nierenkapsel operativ zu sprengen, um die Einengung der Tubuli aufzuheben (1). Da sich beim Menschen die Nierenkapsel als dem Innendruck wenig nachgiebig erweist, glaubte man, daß die derbe Kapsel der Ausbildung einer Anurie förderlich sei. Dagegen fanden Ruiz-Guinazu et al. (42) durch

Mikropunktionsuntersuchungen bei der experimentell erzeugten Niereninsuffizienz, daß der intrarenale Druckanstieg keinen wesentlichen Einfluß auf die Filtration nehmen könne; eine Zunahme des tubulären Druckes wurde nicht beobachtet. Bei Versuchen an Rattennieren, die vor einer experimentell erzeugten Anurie mit einer starren Kunststoffkapsel umhüllt wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Filtrationsverhalten (19).

Von Oliver et al. (39) stammt die Hypothese, daß durch Tubulorhexis, einem Einreißen der tubulären Basalmembran, das Ultrafiltrat in das Interstitium gelange und weiter in Lymphwege abfließe. Verstärkt werde die Diffusion von Primärharn ins Interstitium durch Tubulusnekrosen, die die Durchlässigkeit erhöhten. Die Pathogenese des akuten Nierenversagens kann hiermit jedoch ebenfalls nicht hinreichend erklärt werden, da sich ausgedehnte Tubulusnekrosen zwar bei sehr schweren Nierenschädigungen z. B. durch Sublimatvergiftung nachweisen lassen, bei anderer Ätiologie der akuten Anurie jedoch meist fehlen. Mit der Lissamingrün-Methode sahen Gessler u. M. (23) keine Diffusion von Lissamingrün in das Interstitium. Ebenso sprechen Befunde anderer Autoren gegen die Hypothese von Oliver (23, 42). Thoenes (59) sah nach Oberflächenbestropfung von Rattennieren mit Kaliumcyanid nur diskrete Veränderungen an den intravital fixierten Tubulusepithelien, jedoch keinen Hydrops des Grundplasmas und der Mitochondrien.

Im Schock kommt es je nach Blutdruckabfall zur Filtrationseinschränkung bis zum völligen Stillstand der Filtration. Daraus leitete van Slyke (65) den Begriff der "Schockniere" ab. Durch eine Vasokonstriktion bei Hypovolämie und Blutdruckabfall komme es zu einer renalen Ischämie, die morphologisch zu Veränderungen am Tubulusapparat und funktionell zur Anurie führe. Hier bleibt unklar, warum die Anurie nach Beendigung des Schockzustandes oft über längere Zeit hinweg bestehen kann. Nach

Sarre und Gessler ist neben dem Schock mindestens ein weiterer Faktor causal zur Entstehung der Anurie erforderlich (43).

Keine dieser Hypothesen konnte die Pathogenese des akuten Nierenversagens hinreichend und befriedigend erklären. In der gegenwärtigen Diskussion besteht darin Übereinstimmung, daß beim akuten Nierenversagen das glomeruläre Filtrat vermindert und das Tubulussystem geschädigt ist (19, 24). Das Glomerulumfiltrat ist während der Oligoanurie so stark vermindert, daß es im Tubulus vollständig resorbiert wird - oder es liegt ein totaler Filtrationsstop vor. Der gemeinsame pathogenetische Grundmechanismus wurde in letzter Zeit im Anstieg der tubulären Natriumkonzentration infolge Verminderung der Natriumresorption vermutet, der über einen intrarenalen Regulationsvorgang eine vasokonstriktorisch bewirkte Drosselung der glomerulären Filtration auslöst. Tubuläre Schäden vermindern die Resorptionsleistung, die Natriumkonzentration im Ultrafiltrat steigt an. Ein Anstieg des Natriums im frühdistalen Tubulus (macula densa) führe zur Reninausscheidung, so eine nicht reproduzierbare und wieder verlassene Hypothese Thuraus (62, 46), die folgende Angiotensinbildung zur Drosselung der vasa afferentia. Es wird allerdings nicht bestritten, daß eine Rückkoppelung zwischen frühdistalem Tubulus und vas afferens über den iuxtaglomerulären Apparat existiert.

III. Zur Pharmakologie der verwendeten Volumenersatzmittel

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung zweier verschiedener kolloidaler Volumenersatzstoffe auf die Nierenfunktion bei akuter Anurie untersucht und verglichen. Eine Serie von Versuchstieren wird mit einer 10 %igen Lösung von niedermolekularem Dextran mit 0,9 % NaCl, im folgenden Dextran (40) genannt, die Vergleichsserie mit einem 3,5 %igen Gelatinepräparat in Elektrolytlösung behandelt.

Dextran ist ein hochmolekulares Polysaccharid, wie z. B. Stärke oder Glykogen. Es wird beim Wachstum des Bakteriums *Leuconstoc* in saccharosehaltigen Nährböden unter Einwirkung des Fermentes Dextranase gebildet. Das Nativprodukt enthält ca. 200.000 Glucosemoleküle, meist in α -1,6 glykosidischer Bindung. Durch hydrolytische Spaltung können Bruchstücke mit verschiedenen Molekulargewichten gewonnen werden, handelsüblich sind Präparate mit einem mittleren Molekulargewicht (MG) von 70.000 und 40.000 (Dextran 40). Die Dextranmoleküle sind fadenförmig und bilden in wässriger Lösung sog. unorientierte Knäuel (random coils). Da die Nierenschwelle für Dextran bei einem MG von ca. 50.000 liegt, wird Dextran 40 verhältnismäßig rasch im Urin wieder ausgeschieden (in 6 Std. 60 %, in 24 Std. 70 % (2)), der initiale Volumeneffekt ist wegen des hohen kolloidosmotischen Druckes jedoch sehr stark. Dextran 40 hat vor allem eine disaggregierende Wirkung bei Störungen der Mikrozirkulation und bei Mikrothrombosierungen infolge Blut-Sludge (Anti-Sludge-Effekt) (25), führt zu einer Senkung der erhöhten Blutviskosität und soll die Durchblutung der terminalen Strombahn fördern, Eigenschaften, die dazu geführt haben, das niedermolekulare Dextran wohl als Plasmaexpander, aber nicht als "Plasmaersatzstoff im eigentlichen Sinn" (25), sondern als "rheologisches Therapeuticum" (17) zu bezeichnen.

Wirkung und Nebenwirkungen von Blutersatzstoffen erstrecken sich u. a. auf die Niere. An nephrotoxischen Eigenschaften des Dextrans wurden beschrieben: ein massiver Viskositätsanstieg des Urins (Spezifisches Gewicht bei 1100) (8), eine Beeinträchtigung der tubulären Harapassage, was sich mit der Lissamingrün-Methode direkt verfolgen läßt (57) und eine verminderte glomeruläre Filtration (36). Gruber findet in der Literatur keine nierenschädigenden Effekte und keine Störungen der Nierenfunktion, die bei richtiger Anwendung durch Dextran hervorgerufen werden könnten (25).

Das verwendete Gelatinepräparat wird aus Rinderknochengelatine mit einem MG von ca. 100.000 hergestellt. Durch thermischen Abbau entstehen Bruchstücke (Polypeptide) von 12.000 - 15.000 MG, durch deren Vernetzung über Harnstoffbrücken Polymerisate mit einem MG von 35.000 bei relativ starren, stäbchenförmigen Molekülen. Der volumenexpandierende Effekt ist bei der Gelatine initial schwächer und weniger lang anhaltend als beim Dextran (25). Eine Erhöhung des Blutvolumens läßt sich zwar nachweisen, sie entspricht aber nicht der infundierten Menge; insgesamt bleibt ein Volumendefizit bestehen (11).

Auch bei der Gelatine werden verschiedene Auswirkungen auf die Nierenfunktion beschrieben. Einigkeit besteht darin, daß die rasche Ausscheidung des größten Teils der zugeführten Menge eine signifikante Diuresesteigerung zur Folge hat (13, 15), die bei Volumenersatz im haemorrhagischen Schock nur schwach ausgeprägt sein soll (27). Genaue Angaben über das Ausmaß dieser osmotischen Diurese fehlen; allerdings könnte diese Wirkung ein Vorteil zur Verhütung einer Schockniere sein (13). Allgemein gesehen werden den Gelatinepräparaten weniger nephrotoxische Eigenschaften zugesprochen als dem Dextran.

Nach der Verabfolgung aller gängigen Volumenersatzmittel, so auch nach Dextran und Gelatine, kommt es zu als

"osmotische Nephrose" bezeichneten morphologischen Veränderungen (vgl. Kap. II.). Zollinger nannte sie "Zuckerspeicherniere" (68). Es handelt sich nach Sarre und Knorr (44) "im wesentlichen um eine hydropische Schwellung der proximalen Tubulusepithelien mit Vacuolenbildung im Cytoplasma", die die Nierenfunktion allerdings nicht beeinträchtigt und sich als reversibel erweist (44, 29, 31).

IV. Fragestellung

Bei einer experimentell erzeugten Entblutungshypotonie entwickelt sich eine Oligo-Anurie, die durch Wiederauffüllung des entzogenen Blutvolumens mit Blutersatzmitteln auf der Basis von Gelatine oder niedermolekularem Dextran behandelt wird.

In dieser Arbeit sollen folgende Fragen erörtert werden:

Wie beeinflusst diese Maßnahme

- a) das arterielle Blutdruckverhalten
- b) die Diurese
- c) die glomeruläre Filtration

V. Methode

Die Versuche wurden an insgesamt 46 männlichen, weißen Ratten (Sprague-Dawley-Stamm, Wistar-Albino) unternommen. 21 Tiere starben vor Beendigung des Versuches; davon 4 Tiere kurz nach der Narkoseinjektion, weitere 4 nach dem Entbluten, je 5 Tiere während der Gelatine- bzw. Dextraninfusion und 3 Tiere wegen technischer Unzulänglichkeiten (Ruptur der a. carotis, Verfehlen der v. saphena). Die restlichen 25 Tiere teilen sich in 2 Versuchsserien auf. 13 Ratten wurden mit Gelatineinfusion, 12 mit niedermolekularer Dextraninfusion behandelt. Die Tiere hatten vor dem Versuch ungehinderten Zugang zu Nahrung und Wasser, um eine normale Hydratation zu gewährleisten. Das Durchschnittsgewicht der Gelatinetiere betrug 270 g, das der Dextrantiere 290 g.

Nach dem Wiegen erhielten die Tiere 80 mg/kg Pentobarbital (Nembutal^R) intraperitoneal injiziert. Ca. 10-20 Minuten später war eine genügende Narkosewirkung erreicht, die u. a. am Cornealreflex erkennbar war. Das vollständig narkotisierte Tier wurde tracheotomiert, die a. carotis comm. (sin.) vom n. vagus freipräpariert und mit einem dünnen Plastikschauch kanüliert, der mit einem Quecksilbermanometer luftblasenfrei verbunden war. Dadurch war eine fortlaufende Blutdruckmessung möglich. Eine Thrombosierung der Kanüle sowie des Tieres ließ sich durch 0,5 ml einer intraarteriellen 0,1 %igen Heparininjektion vermeiden. Durch kontinuierliches Entbluten aus der a. carotis über ca. 5 Min. wurde rasch eine Blutdrucksenkung auf Werte um 20 -25 (-30) mm Hg erreicht; durch weitere kleinere Blutentnahmen konnte der Druck über 20 Min. in diesem Bereich gehalten werden. In der Schockphase wurde laparotomiert und die Blase durch Punktion entleert. Über eine freigelegte vena saphena wurde die gleiche Menge an Blut, die den Schock bewirkt hatte, durch Gelatine- bzw. Dextran-40-Infusionen ersetzt. Unmittelbar darauf wurde 1 %iges Inulin in physiologischer

NaCl-Lösung infundiert und zwar 7,5 mg Inulin/kg/min in den ersten 20 Min. und 1,67 mg Inulin/kg/min in den folgenden 70 Min. Die Urinmenge konnte mittels Blasen-katheter bzw. durch Punktion der Blase ermittelt werden. Das Verhalten des Blutdruckes während des gesamten Versuches wurde in 1- bzw. 5minütigem Abstand festgehalten und der Durchschnittswert berechnet. Abb. 1 stellt ein Schema der Versuchsanordnung dar. Nach der insgesamt 90 Min. dauernden Inulininfusion wurde nach Abklemmen der Nierengefäße nephrektomiert und Blut der Bauchorta entnommen.

Der Inulingehalt von Nieren, Serum und Urin wurde unter Kontrolle von Leerwertbestimmungen nach der Methode von Little (33) bestimmt:

Inulinbestimmung nach Little:

Reagenzien: NaOH-Lösungen: 4n, 0,85n, 0,5n

HCl-Lösungen: 5n, 2,5n, 0,5n

Somoggi-Enteiweißreagenz:

1. Lösung: 10 % Zinksulfat

2. Lösung: 0,5n NaOH

Resorcin-Thioharnstoff-Reagenz:

0,1g Resorcin

0,25 g Thioharnstoff ad 100 ml Eisessig

Durchführung der Bestimmung:

a) Niere:

6 ml 0,85n NaOH und frisches Gewebe in 50 ml Kolben.

10 Min. in kochendes Wasserbad, gelegentlich schütteln.

Abkühlen auf Zimmertemperatur.

2 ml 2,5n HCl zugeben und mit 0,5n HCl (bzw. 0,5n NaOH) neutralisieren.

Dazu 10 ml 10 %ige Zinksulfatlösung und 10 ml 0,5n NaOH mit aqua dest. auf 50 ml auffüllen, schütteln, 10-15 Min. stehen lassen, anschließend durch Whatmanfilter Nr. 42 filtrieren.

3 ml des Filtrates werden entnommen und mit 1 ml Resorcinreagenz und 6 ml konz. HCl versetzt, anschließend 10 Min. in einem Wasserbad von 80 ° C erhitzt; dann 2 Min. in kaltes Wasser stellen und 3 Min. in dunkler Kammer stehen lassen.

Photometrieren bei 520 λ Wellenlänge

b) Serum und Urin:

1 ml 10 %ige Zinksulfatlösung und 1 ml 0,5n NaOH zu erhaltender Urinmenge bzw. 0,5 ml Serum geben. Mit aqua dest. auf 10 ml auffüllen, filtrieren, 3 ml des Filtrates wie oben beschrieben weiterbehandeln.

VI. Bemerkungen zur Methode

Will man die Filtrationsverhältnisse von Nieren im akuten Nierenversagen infolge haemorrhagischen Kollapses mit anschließender Wiederauffüllung des Blutvolumens untersuchen, so benötigt man eine Methode, mit deren Hilfe kleine Glomerulumfiltrate bestimmt werden können. Eine gewöhnliche Clearance ist jedoch im anurischen Stadium nicht durchführbar, da hierzu eine Mindestdiurese nötig ist (5). Dennoch kann die Menge des Filtrates durch die Bestimmung des Inulingehaltes im Nierengewebe ermittelt werden. Das aus Fructosemolekülen aufgebaute Polysaccharid Inulin (Molekulargewicht von 5500) erfüllt weitestgehend alle hierfür erforderlichen Bedingungen: es ist nicht toxisch und frei filtrierbar, es wird tubulär weder resorbiert noch sezerniert (7, 52). Obwohl letzteres bestritten wurde (48, 53), kommt nach Mikroperfusionsversuchen an Rattentubuli mit radioaktivem Inulin eine wesentliche tubuläre Resorption von Inulin nicht in Betracht (26). Demnach ist es erlaubt, aus den Konzentrationen von Inulin im Nierengewebe, Plasma und Urin Rückschlüsse auf das Filtrat zu ziehen. Nach der dieser Arbeit zugrunde liegenden Methode von Gessler, die sich auf Versuche von Ullrich

und Jarausch (63) stützt, können folgende Aussagen gemacht werden:

Die Inulinkonzentration im Nierengewebe ist bei normaler Diurese relativ gering (1-2 mg%) (18), da sie sich nur aus dem im Kapillarblut, in der Interstitialflüssigkeit und Tubulusharn enthaltenen Inulin zusammensetzt und das gesamte filtrierte Inulin ausgeschieden wird.

Mit abnehmender Filtrationsrate kommt es zur Oligo-Anurie und zuletzt zur totalen Anurie. Bei Anurie wegen jeglicher fehlender glomerulärer Filtration ist die Inulinkonzentration im Nierengewebe sehr gering. Bei einer mit Restfiltration einhergehenden Anurie steigt dagegen die Inulinkonzentration in der Niere auf 10-30 mg% an, weil das Restfiltrat im Tubulus zwar resorbiert wird, das Inulin jedoch im Tubulussystem verbleibt. Dadurch kommt es zu einem Konzentrationsanstieg des Inulins, der sich zur glomerulären Restfiltration direkt proportional verhält.

Kommt eine Diurese wieder in Gang, muß sich die Inulinkonzentration in der Niere proportional der Inulinausscheidung im Harn vermindern.

In diesem Stadium ist eine Clearance wieder durchführbar.

VII. Kritik der Methode

Eine veränderte Nierenfunktion auf Grund der Pentobarbitalnarkose ist von vornherein nicht auszuschließen. Nach Arbeiten von Balint u. M. (4) über die Narkosetiefe in Abhängigkeit vom Narkosemittel sowie von Rosenfeld und Sellers (41) über die Nierendurchblutung sowie nach Untersuchungen von Corcoran und Page (12) über die Inulinclearance unter Pentobarbiturat scheint eine wesentliche Veränderung der Nierenfunktion nicht gegeben. Zudem wurde bei allen Versuchstieren dieselbe Narkosetechnik angewendet.

Die ermittelten Blutdruckwerte dürfen wegen der Trägheit des Quecksilbermanometers nicht als der systolische Druck, sondern als der mittlere arterielle Druck in der a. carotis aufgefaßt werden. Nach Thureau et al. (60) beträgt der Blutdruck in der a. carotis normalerweise 120/90 mm Hg; demnach entspricht ein in vorliegender Arbeit gemessener Druck von ca. 100 mm Hg einem systolischen Druck von etwa 120 mm Hg, von 40 mm Hg einem systolischen von 55 mm Hg und bei gemessenen 20 mm Hg liegen systolische Werte von 30 - 35 mm Hg vor.

Wird die Inulinkonzentration im Nierengewebe bestimmt, so werden die Inulinmengen im Blut und in der Interstitialflüssigkeit mitgezählt. Da dieser Fehler bei allen Tieren und somit bei beiden Versuchsreihen auftritt, kann er vernachlässigt werden.

Die Kerntemperatur, die einen Einfluß auf die Nierenfunktion ausübt, wurde nicht gemessen. Die Versuche fanden jedoch im warmen Raume statt (22-26 Grad C.); auch hier waren alle Tiere denselben Bedingungen ausgesetzt.

VIII. Ergebnisse

1. Das Verhalten des Blutdrucks im hämorrhagischen Kollaps und nach Dextran 40 - bzw. Gelatineinfusion.

Der Blutdruck betrug zu Beginn des Versuches im Mittel bei den Dextranserien 122 mm Hg, bei den Gelatineserien 125 mm Hg. Die Tiere wurden innerhalb von 5 Min. bis zu einem Druck entblutet, der über 20 Min. zwischen 20 -25 (-30) mm Hg gehalten wurde. Die hierzu erforderlichen Blutmengen, 5,7 ml bei Dextran, 5,4 ml bei Gelatine, entsprechen, auf das durchschnittliche Körpergewicht umgerechnet, ziemlich genau 2 % des Gesamtgewichtes. Bei der Annahme, daß das Ausgangsvolumen 6 % des Körpergewichtes beträgt (28), errechnet sich bei guter Übereinstimmung, daß den Dextranserien wie den Gelatineserien 33 % des gesamten Blutvolumens entzogen wurden. Die Mortalität in der 20 Min. dauernden oligämischen Schockphase lag bei beiden Serien gleich hoch (cf. V.). Nach der ebenfalls ca. 5 Min. dauernden Reinfusion der anfangs entnommenen Blutmenge durch die Volumenersatzmittel stieg der Blutdruck zunächst auf Werte, die um 10 - 20 mm Hg höher lagen als der für den Versuch ausschlaggebende Mittelwert über die anschließenden 90 Min. der Inulingabe. Dieser Mittelwert betrug bei den Dextranserien 61 mm Hg, bei den Gelatineserien 67 mm Hg. Er erwies sich als vom Anfangsdruck unabhängig und lag in einem Bereich von 41 - 103 mm Hg (nach Gelatine) und von 44 - 86 mm Hg (nach Dextran 40). Der Ausgangsdruck (Anfangsblutdruck) wurde bei keinem Präparat erreicht.

Abb. 1 soll schematisch anhand von Mittelwerten das Blutdruckverhalten der Versuchstiere darstellen. In Abhängigkeit von der Zeit ist die Blutentnahme, die Reinfusion mit dem Volumenersatzmittel und die anschließende Inulingabe eingetragen. Die Menge der Reinfusion entspricht der der Blutentnahme. Die sich an die Infusion der Volumenersatzmittel anschließende Inulininfusion beeinflusste den Blutdruck nur geringfügig. Während der folgenden 90 Min. nahm der Blutdruck teils ab, teils blieb er auf gleicher Höhe, wobei kein Unterschied zwischen Dextran und Gelatine bemerkt wurde.

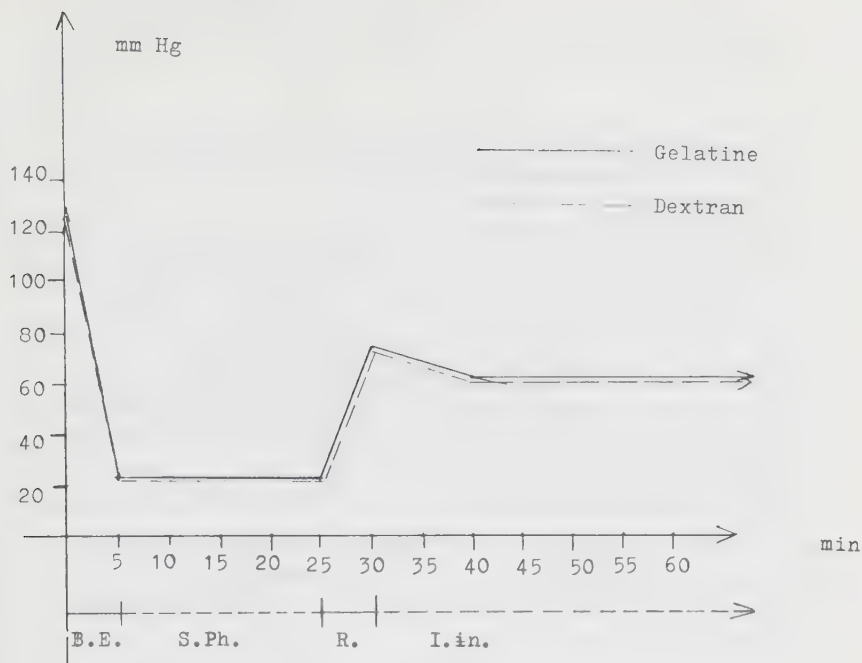


Abb.4

Das Verhalten des Blutdruckes während des Entblutens, des Schocks, der Reinfusion mit Volumenersatzmitteln und der anschließenden Inulininfusion anhand der Durchschnittswerte.

- B.E. = Blutentzug (1)
 S.Ph. = Schockphase
 R. = Reinfusion durch Volumenersatzmittel (2)
 I.in. = Inulininfusion

(1) und (2) sind mengenmäßig gleich

2. Die Diurese nach Entblutungshypotonie und Gelatine- bzw. Dextraninfusion (Abb. 2).

Abb. 2 stellt den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Harnausscheidung während der 90 Min. dauernden Inulininfusion dar.

Nach Gelatine sind die Tiere im Blutdruckbereich bis 50 mm Hg (und darunter) oligo-anurisch (Diurese unter 0,1 ml), nach Dextrangabe bis 75 mm Hg (und darunter).

Bei 85 mm Hg beträgt nach Gelatine die Urinmenge ca. das Doppelte (0,47 ml) wie nach Dextrangabe (0,22 ml) bei entsprechendem Blutdruck. Steigt der Blutdruck auf Werte von über 100 mm Hg an, so erreicht nach Gelatinegabe die Diurese Werte bis 1,36 ml; dieser Blutdruckbereich wurde nach Dextran 40 nicht beobachtet (s. u. 1.)

Die Harnausscheidung nach Gelatine steigt kontinuierlich mit dem Blutdruck an; nach Dextran 40 ist nur ein leichter Anstieg zu verzeichnen, die Harnmenge bleibt im Vergleich sehr gering.

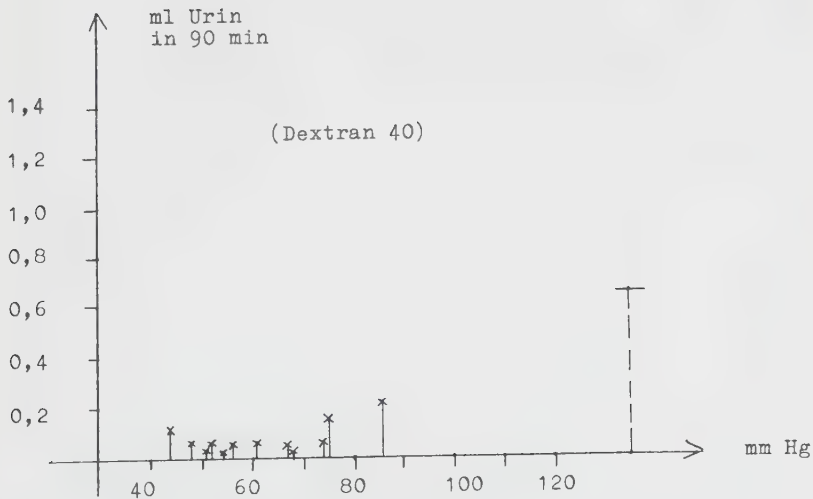
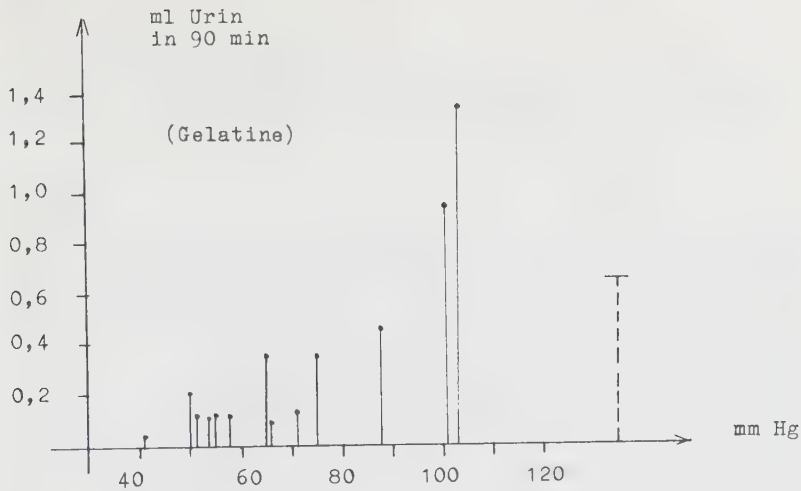


Abb.2 : Die Diurese nach Entblutungskollaps und Gelatine- bzw. Dextraninfusion in Abhängigkeit des jeweils erreichten Blutdrucks.
Zum Vergleich ist rechts die Harnausscheidung unbehandelter Ratten bei normalem Blutdruck eingetragen

3. Die Inulinkonzentration in der Niere nach hämorrhagischem Kollaps und Gelatine- bzw. Dextran 40 Infusion (Abb. 3).

Die Inulinkonzentration der mit Gelatine behandelten Tiere beträgt im Bereich fast aller erreichten Blutdruckwerte 12 - 18 mg Inulin/g Niere. Obwohl bei diesen Tieren die Diurese bei relativ niedrigem Blutdruck einsetzt (50 mm Hg), wird das Inulin bis zu einem Druck von 103 mm Hg und der maximalen Diurese von 1,36 ml in den Tubuluslichtungen der Niere retiniert.

Nach Dextrangabe kommt es zu vergleichbaren Inulinkonzentrationen in der Niere erst ab 60 mm Hg. Bei den 6 Tieren mit niedrigeren Blutdruckmittelwerten bewegt sich die Inulinkonzentration zwischen 3 und 9 mg Inulin/g Niere. Steigt der Blutdruck über 60 mm Hg, so findet sich die gleiche Inulinkonzentration wie bei den mit Gelatine behandelten Tieren.

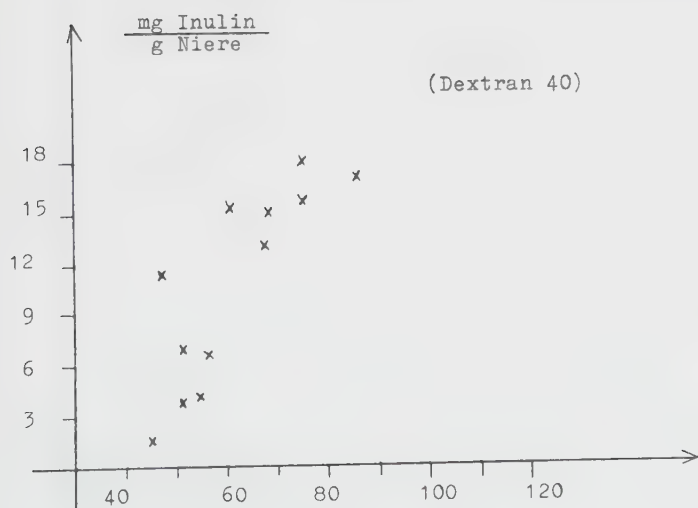
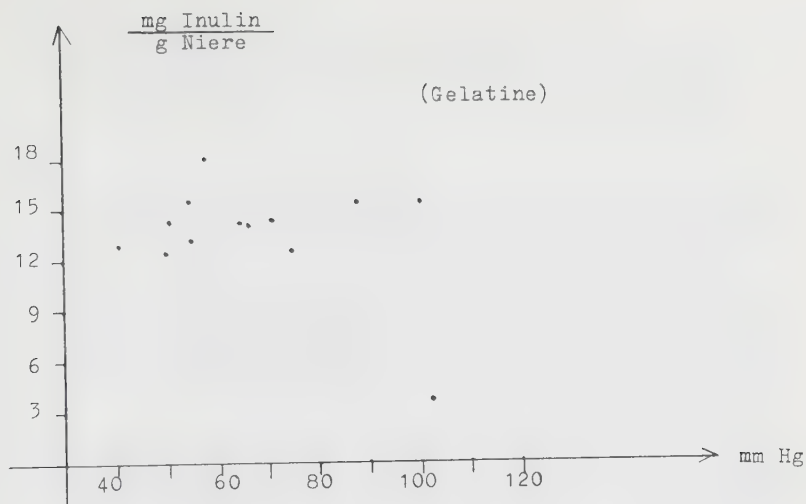


Abb. 3: Inulinkonzentration im Nierengewebe nach Entblutungskollaps und Dextran- bzw. Gelatineinfusion

4. Die Inulinkonzentration im Plasma nach Entblutungskollaps und Gelatine- bzw. Dextran 40 Behandlung (Abb. 4).

Die Inulinkonzentration im Plasma verhält sich umgekehrt wie die Inulinkonzentration in der Niere.

Bei der Serie mit dem Gelatinepräparat weist die Plasma-inulinkonzentration Werte zwischen 0,5 und 1,6 mg Inulin/g Plasma auf, mit leicht fallender Tendenz zu den höheren Blutdruckwerten hin.

Die 6 Tiere der Dextranreihe mit einem Blutdruck unter 60 mm Hg haben beträchtlich höhere Plasmainulinkonzentrationen (1,5 - 2,6 mg/g) als die mit Gelatine behandelten Tiere. Ab 60 mm Hg entsprechen die Werte der Dextranserie in etwa denen der Gelatinereihe.

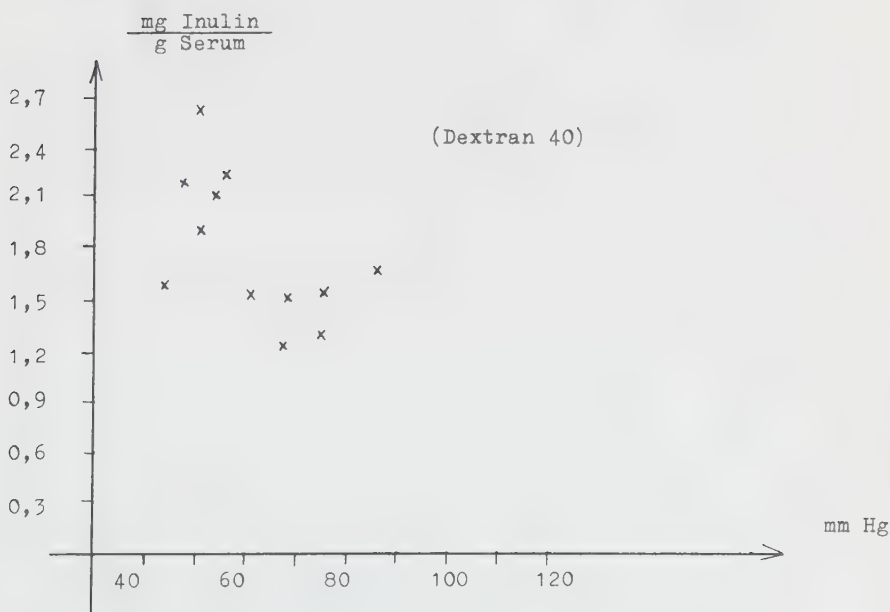
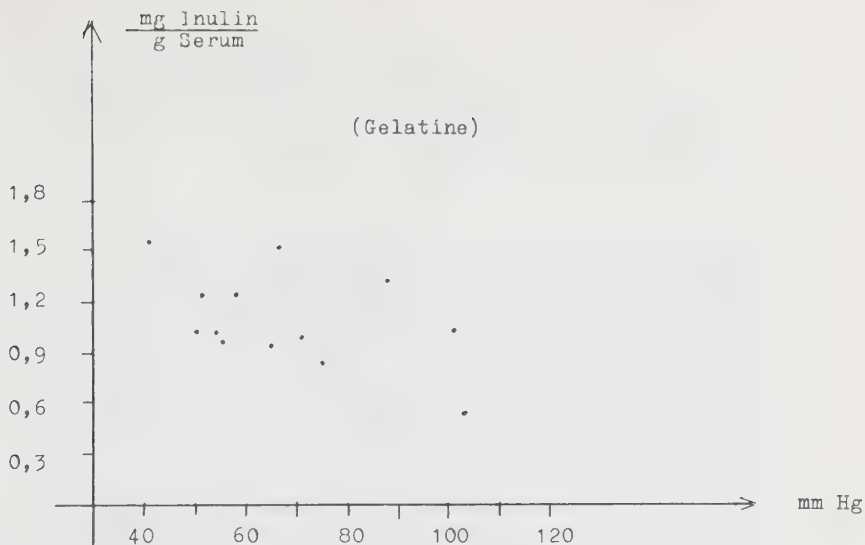


Abb. 4 : Die Inulinkonzentration im Plasma nach Entblutungskollaps und Gelatine- bzw. Dextraninfusion in Abhängigkeit vom Blutdruck.

5. Inulinkonzentration Niere/Inulinkonzentration Serum
(Plasma) T/P-Quotient) nach Entblutungskollaps und
Gelatine- bzw. Dextrangabe (Abb. 5).

Setzt man voraus, daß in gewissen Stadien der Anurie noch eine Restfiltration vorhanden ist, so kann aus dem Tubulus zwar Wasser, aber kein Inulin resorbiert werden (cf. VI.). Da der Nierenwassergehalt beider Versuchsreihen gleich hoch lag, zeigt der T/P Inulin-Quotient in einer anurischen Niere, der höher liegt als in einer Niere mit Diurese, an, daß in dieser Niere filtriert und das Filtrat resorbiert wurde.

Während die 6 mit Dextran behandelten Tiere im Blutdruckbereich bis zu 60 mm Hg den Faktor 5 nicht überschreiten, liegen die Tiere nach Gelatine im vergleichbaren Bereich zwischen 9 und 13. Über 60 mm Hg beginnt bei Dextran 40 ebenfalls die Filtration mit einem T/P-Quotienten (zwischen 9 und 12), der jedoch die Werte der Gelatine nicht ganz erreicht. Bei höheren Blutdruckwerten und zunehmender Harnausscheidung nach Gelatine fällt der T/P-Quotient wieder ab, da das Inulin durch die Diurese aus der Niere herausgebracht werden kann.

Die Diurese setzt nach Gelatinegabe bei 50 mm Hg, nach Dextrangabe bei ca. 75 mm Hg ein (s. u. 2.).

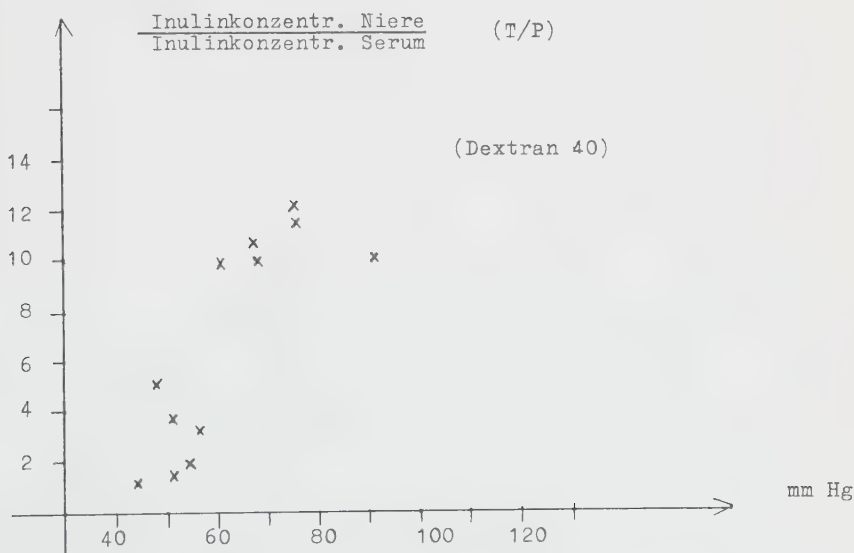
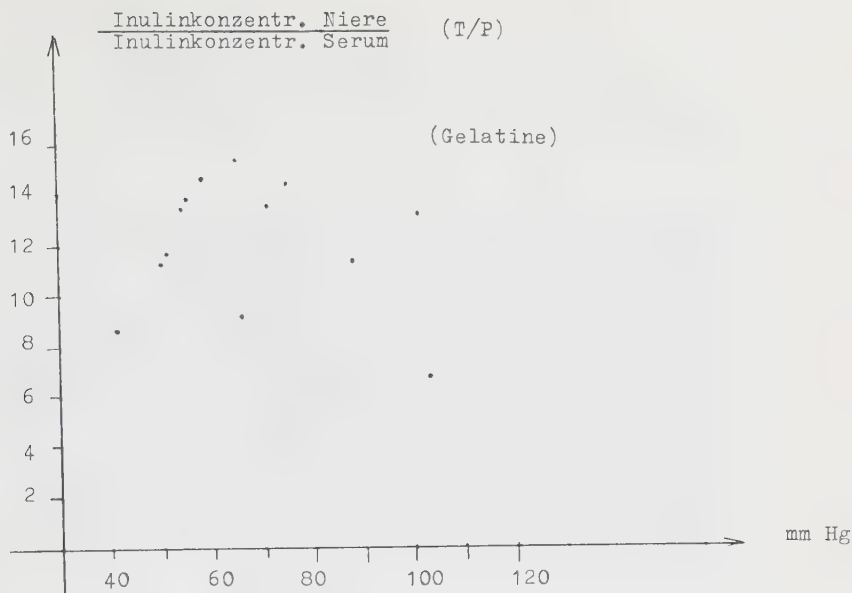


Abb. 5 : T/P-Inulin-Quotient (Inulinkonzentration Niere / Inulinkonzentration Plasma) nach Entblutungskollaps und Gelatine- bzw. Dextransgabe in Abhängigkeit vom Blut-

6. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Entblutungskollaps und Dextran- bzw. Gelatinegabe (Abb. 6).

Abb. 6 zeigt, daß die GFR, d. h. das von der Niere pro Minute und pro Gramm filtrierte Volumen bei den mit Gelatine behandelten Tieren sowohl im Bereich unter 60 mm Hg als z. T. auch darüber um das Zweibis Dreifache höher liegt als bei den mit Dextran behandelten Tieren. Zwischen 50 und 70 mm Hg ist bei beiden Serien ein kontinuierlicher Anstieg bei annähernd gleichen Werten zu verzeichnen; im höheren Blutdruckbereich findet sich bei Gelatine eine breitere Streuung als bei Dextrangabe.

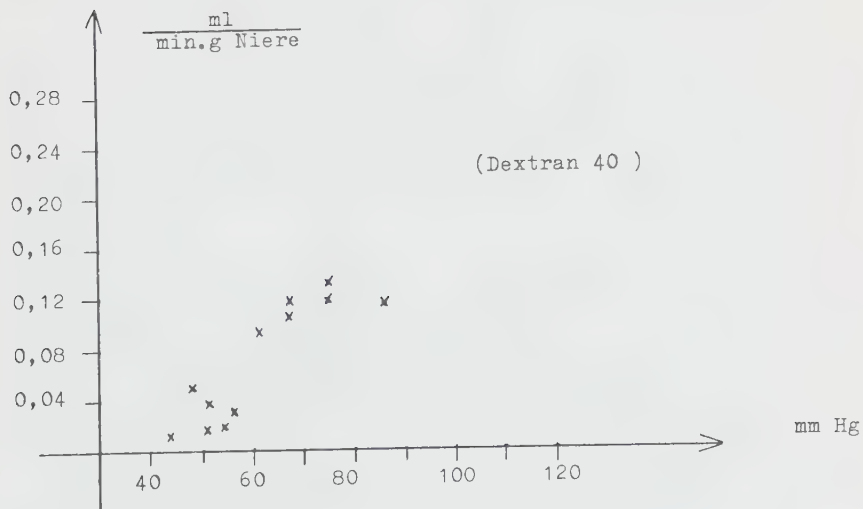
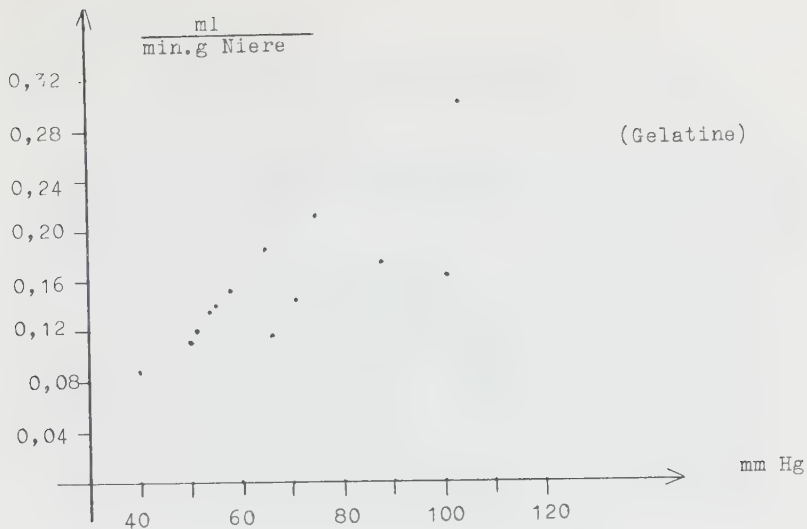


Abb. 6 : Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR = U.V/P) nach Entblutungskollaps und Dextran bzw. Gelatineinfusion in Abhängigkeit vom Blutdruck.

IX. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei den Versuchstieren, die nach einer Entblutungs-hypotonie mit Dextran 40 oder mit Gelatine behandelt wurden, ergab sich:

1. Bei annähernd gleichem Anfangsblutdruck (ca. 125 mm Hg) wurde durch entsprechenden Blutentzug ein bei allen Tieren gleich hohes Blutdruckniveau im Entblutungskollaps (ca. 30 mm Hg) erreicht. Nach der Verabreichung der Blutersatzmittel stieg der Blutdruck bei den mit Dextran behandelten Tieren auf Werte zwischen 44 und 86 mm Hg (im Mittel auf 61 mm Hg), bei den Tieren, die mit Gelatine behandelt wurden, auf Werte zwischen 41 und 103 mm Hg (im Mittel auf 67 mm Hg) während der 90 Min. dauernden Inulininfusion. Die Inulininfusion zeigte bei beiden Serien keine Auswirkungen auf das Blutdruckverhalten.
2. Bis zu einem Druck von 75 mm Hg waren die mit Dextran behandelten Tiere oligo-anurisch, nach Gelatinegabe setzte die Diurese bereits bei 50 mm Hg ein und erreichte bei 85 mm Hg die doppelte Harnmenge wie nach Dextrangabe. Die maximale Diurese nach Gelatine überschritt um fast das Doppelte den Wert einer errechneten Normaldiurese.
3. Die Inulinkonzentration in der Niere verhielt sich bei den Tieren, die Gelatine erhalten hatten, in allen Blutdruckbereichen annähernd konstant und wurde erst bei überschüssiger Diurese gering. Nach Dextran wurde eine vergleichbare Inulinkonzentration erst bei 60 mm Hg erreicht.
4. Die Inulinkonzentrationen im Serum lagen nach Dextran bis 60 mm Hg wesentlich höher als nach Gelatine. Bei höheren Blutdruckwerten erreichten sie in etwa dieselben Werte.

5. Der T/P-Quotient, der bei Anurie Rückschlüsse auf das Glomerulumfiltrat zuläßt, zeigt an, daß nach Dextrangabe die Filtration im wesentlichen bei einem Druck von 60 mm Hg einsetzte mit Werten, die bei der Gelatine bei 40 mm Hg erreicht wurden. Der T/P-Gipfel wurde nach Dextran bei 75 mm Hg, nach Gelatine bei 65 mm Hg erreicht.
6. Die glomeruläre Filtrationsrate, die das pro Minute von den Glomerula filtrierte Volumen anzeigt, lag nach Gelatine im Bereich bis 60 mm Hg um das Doppelte bis Dreifache höher als nach Dextran. Nach dem Überschreiten dieses Blutdruckes ergaben sich annähernd gleiche Werte.

X. Diskussion der Ergebnisse

Das Verhalten des arteriellen Blutdruckes und die Nierenfunktion nach hämorrhagischem Schock und der Wiederauffüllung des Kreislaufvolumens durch Gelatine und niedermolekulares Dextran konnte anhand der durchgeführten Experimente untersucht werden.

Die Wirksamkeit der beiden Volumenersatzmittel auf die Wiederherstellung des Ausgangsdruckes war signifikant nicht verschieden, das Gelatinepräparat lag bei einem gering höheren Anfangsblutdruck im Mittel etwas höher als das Dextran 40. Auffallend sind die Spitzenwerte, die nach Dextran nicht gesehen wurden. Dieses Ergebnis widerspricht der Erwartung. Der arterielle Druck hängt vom Herzzeitvolumen und dem peripheren Widerstand ab. Nach jeglicher Art der Volumensubstitution steigt normalerweise das Herzzeitvolumen an, da mit der Steigerung des zentralen Venendruckes der Füllungsdruck des Herzens zunimmt und ein erhöhtes venöses Blutangebot zu einem größeren Schlagvolumen führt (Starling-Mechanismus). Nach kolloidalen Volumenersatzmitteln, insbesondere nach niedermolekularem Dextran ist dieser Effekt stärker als nach Blut (58). Dies wird folgendermaßen erklärt: nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz hängt der Strömungswiderstand u. a. von der Viskosität der Flüssigkeit ab, die wiederum von verschiedenen Faktoren, z. B. dem Hämatokrit und Fibrinogen beeinflusst wird. Das Präparat mit der stärksten Volumenexpansion führt durch die Verdünnung des Plasmas zu einer maximalen Verminderung der Viskosität. Dadurch wird der periphere Widerstand gesenkt, was eine reflektorische Steigerung des Sympathicotonus und schließlich des Herzzeitvolumens zur Folge hat. Demnach müßte sich das niedermolekulare Dextran aufgrund seiner ausgeprägten Expandereigenschaften (cf. III) dem Gelatinepräparat als überlegen erweisen, wie auch aus Literaturbeispielen hervorgeht (25, 27, 30, 34, 58). Der Ausgangsdruck wurde durch keines der verwendeten Blutflüssigkeitsersatzmittel wieder erreicht. Dieser Befund

deckt sich mit Beobachtungen von Wiggers (66), er wird durch eine acidotische Schädigung des Myocards und der Gefäßwand erklärt (9, 45).

Gruber (25) nennt Untersuchungen, die eine Volumenzunahme ergeben, die der infundierten Menge entspricht oder über sie hinausgeht. Hierbei dürfte die Größe des entnommenen Blutvolumens die entscheidende Rolle spielen. Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte eine Blutdrucksteigerung bei keinem Präparat beobachtet werden.

Beiden verwendeten Volumenersatzmitteln wird ein gewisser osmotischer Effekt auf die Diurese zugeschrieben (cf. III.), der bei Dextran auf den Kristalloidgehalt der Lösung zurückgeführt wird (35). Nach Buchborn (10) liegt eine osmotische Diurese dann vor, "wenn es im Gefolge einer über die Norm vermehrten Ausscheidung osmotisch wirksamer Harnbestandteile (Harnfixa) zu einer Diuresesteigerung über die Spontandiurese hinaus kommt, wobei die osmotische Harnkonzentration exponentiell zur Plasmaisotonie absinkt", und zwar unabhängig von der Art der ausgeschiedenen Harnfixa.

Beide verwendeten Präparate enthalten einen hohen Prozentsatz niedermolekularer Anteile, die relativ rasch durch das Glomerulum filtriert werden. Das Dextranpräparat lag in einer 10 %igen, das Gelatinepräparat in einer 3,5 %igen Lösung vor. Daraus ergibt sich, daß das Dextran einen höheren Anteil niedermolekularer Fraktionen enthält und die Menge der eliminierten Teilchen bei gleicher Verdünnung im Primärharn größer sein muß als bei der Gelatine.

Über eine deutliche Steigerung der Diurese nach Gelatine wird mehrfach berichtet (15, 32, 25) (cf. III.). Lutz und Hallwachs (27, 30) führten hierzu folgende, den vorliegenden Experimenten vergleichbare Untersuchungen durch: Narkotisierte Bastardhunde wurden innerhalb von 15 Min. bis zu einem mittleren arteriellen Druck von 35 - 40 mm Hg entblutet; auf diesem Blutdruckniveau wurden die Tiere durch weitere Blutentnahmen 60 Min. lang gehalten. Nach

der einstündigen Schockphase wurden dem entzogenen Blutvolumen entsprechende Mengen an verschiedenen Volumenersatzmitteln infundiert. Die zeitlichen Differenzen zu den vorliegenden Untersuchungen sind bedingt durch den rascheren Stoffwechsel der Ratten. Die Versuche an den Hunden ergaben eine Verminderung der Diurese nach Dextran 40 um 45 %, dagegen fand sich nach Gelatine ein mittlerer Anstieg des Harnzeitvolumens um 5 %. Hölscher (28) sah nach Blutverdünnungsversuchen an Ratten nach Dextran keine nennenswerte Diurese, wohl aber nach Gelatine. Die Wirkung von Gelatine auf die herabgesetzte Diurese ist in den vorliegenden Untersuchungen ebenfalls ungleich ausgeprägter als von niedermolekularem Dextran; sie ist in den Spitzenwerten überschießend und übersteigt sowohl die Normaldiurese als auch die Diurese von Normaltieren in diesem Blutdruckbereich. Eine Erklärung dafür, daß bei den Versuchen nach niedermolekularem Dextran bis zu einem Blutdruck von 75 mm Hg quantitativ kaum meßbare Harnmengen ausgeschieden wurden, kann von den Ergebnissen her nicht gegeben werden. Als Ursache wäre die höhere Viskosität des Harnes nach Dextran zu diskutieren (27, 28, 2, 8), die nach Gelatine vermindert ist (28, 29). Vergleichende Viskositätsuntersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß die Viskosität des niedermolekularen Dextrans beträchtlich höher ist als die der Gelatine (47, 67). Daraus erklärt sich, daß der Harn im distalen Tubulus und in den Sammelrohren bei zunehmender Wasser- und Natriumresorption immer visköser wird. Bei hypovolämischen Individuen besteht eine starke Adiuretinwirkung, die eine gesteigerte Resorption von Wasser durch die Niere zur Folge hat. Der osmotische Effekt der Dextranmoleküle reicht in diesem Falle nicht aus, der Wasserresorption entgegenzuwirken, weshalb die Dextrankonzentration in den Tubuli stark ansteigt, was ebenfalls zur Erhöhung der Viskosität führt.

Steinhausen u. M. (56, 57) sahen bei experimentellen Untersuchungen an jungen Katzen in Antidiurese, daß nach nieder-

molekularem Dextran in Abhängigkeit von den Dextranskonzentrationen im Urin die Geschwindigkeit des tubulären Harnstromes abnahm. Die mit Hilfe der Lissamingrün-Methode auflichtmikroskopisch bestimmten tubulären Passagezeiten waren eindeutig verlängert. Bereits bei Dosen von 2g/kg niedermolekularen Dextrans war die tubuläre Passage stark verlangsamt, im distalen Tubulusabschnitt war ein völliger Stillstand des Harnstromes zu verzeichnen. Bei den vorliegenden Untersuchungen betrug die Dosis ca. 3g/kg. Die in vivo beobachtete gleichzeitige Durchmesserzunahme proximaler Tubuluslumina weist nach Meinung Steinhausens auf einen intratubulären Druckanstieg durch intratubuläre Viskositätszunahme hin. Durch die Verlängerung insbesondere der distalen Passagezeiten wird bestätigt, daß die Viskositätszunahme wegen des zu erwartenden Konzentrationsanstieges (s. o.) in den distalen Nephronabschnitten am größten sein wird.

Die Nierenfunktion nach hämorrhagischem Kollaps und anschließender Volumenauffüllung durch verschiedene Volumenersatzmittel kann mit Hilfe der oben angegebenen Inulinmethode untersucht werden.

Die Inulinkonzentration im Nierengewebe ist bestimmt vom Glomerulumfiltrat und vom Ausmaß der tubulären Resorption. Sie setzt sich zusammen aus dem Inulin im Tubuluslumen und Nierenblut, sie ist abhängig von Diurese und Filtration. Aus der Bestimmung der Inulinkonzentration im Plasma läßt sich eine Aussage über das Filtrat machen; die Größe des Filtrates ergibt sich aus dem reziproken Wert der Inulinkonzentration.

Eine Anurie kann folgendermaßen zustande kommen (nach Gessler (22)):

1. Die Anurie resultiert aus einem Sistieren der glomerulären Filtration, wodurch unmöglich wird, daß sich Inulin im Tubulus anreichert. Die Inulinkonzentration in der Niere ist demnach niedrig, die Serum-inulinkonzentration dagegen hoch.

2. Die Anurie ergibt sich aus der vollständigen Resorption eines verminderten Filtrates, was zu einer allmählichen Akkumulation des Inulins im Tubulussystem führt. Die verlängerte Passagezeit begünstigt die Anreicherung des Inulins.

Bei der letztgenannten Form der Anurie mit Filtration wird ein gewisser Filtrationsdruck benötigt, um ein vermindertes Filtrat abpressen zu können. Die durch die Verlängerung der tubulären Passagezeit begünstigte Anreicherung von Inulin in der Niere kann nach Gessler u. M. (22) nicht die Folge einer "passiven Diffusion" im Tubulusbereich sein, da diese eine Zellschädigung voraussetzen würde und damit auch vom Abtransport des Inulins durch das Blut begleitet wäre. Außerdem komme eine derartige Möglichkeit nicht in Betracht, weil die Anurie bei hämorrhagischem Kollaps durch Reinfusion des entnommenen Blutes und Anheben des Blutdruckes wieder beseitigt worden sei. Ein Abfall der hohen Inulinkonzentration in der Niere gehe mit einer Beschleunigung der tubulären Durchflußzeit bei beginnender Diurese einher, da die Filtration verstärkt wird oder die tubuläre Resorption vermindert wird.

Wird eine Anurie durch Blutdrucksenkung erzeugt, so gilt: Bei arteriellen Mitteldrücken unter 90 mm Hg ist der hydrostatische Druck in den Glomerulumkapillarschlingen praktisch so groß wie der arterielle Mitteldruck. Liegt der arterielle Druck über 90 mm Hg, so wird der Druck in den Glomerulumkapillaren durch eine Kontraktion des *vas afferens* konstant bei 85 mm Hg gehalten. Dieser Vorgang wird Autoregulation der Niere genannt; es wird damit die Konstanz der Nierendurchblutung und des Glomerulumfiltrates bei arteriellen Blutdruckwerten zwischen 90 und 250 mm Hg erklärt (38, 49, 61). Im Experiment sind Pharmaka, welche die glatte Muskulatur lähmen, wie z. B. Papaverin, imstande, die Autoregulation aufzuheben. Dieser Befund spricht nach Ullrich (64) für den rein myogenen Charakter dieses Phänomens, wobei als Reiz zur Kontraktion der glatten

Muskulatur bei arteriellen Drucksteigerungen die Zunahme der Gefäßwanddehnung in Frage kommen könnte. Diskutiert wird auch eine Beeinflussung der Autoregulation durch den Renin-Angiotensin-Mechanismus. Durch die Autoregulation wird die Filtratmenge konstant gehalten, die eine der wichtigsten Größen für die Diurese darstellt.

Bei einer Entblutungshypotonie sind die oben angeführten Möglichkeiten 1. und 2. zu beobachten. Situation 1. tritt bei ca. 20 mm Hg auf und Situation 2. bei ca. 40 mm Hg (20).

Auflichtmikroskopische Untersuchungen führten bei letzterem Blutdruck von ca. 40 mm Hg zu einer Einschränkung der Filtration mit Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit und verlängerter Passagezeit des Farbstoffes durch das Nephron. Das Filtrat wurde vollständig resorbiert (54).

Es besteht die Möglichkeit, die in der Zeiteinheit filtrierte Flüssigkeitsmenge (glomeruläre Filtrationsrate = GFR) zu messen, da sich die Substanzmenge in einem Flüssigkeitsvolumen aus der Konzentration multipliziert mit dem Flüssigkeitsvolumen bestimmen läßt. Die in einer Minute ausgeschiedene Menge muß demzufolge sein: Konzentration dieser Substanz (U) x Urinvolumen, das in einer Minute ausgeschieden wird. Das gilt auch für die filtrierte Substanzmenge: Konzentration im Ultrafiltrat bzw. Plasmawasser (P) multipliziert mit der filtrierten Flüssigkeitsmenge (GFR). Bei einer Substanz, die mengenmäßig gleich filtriert und ausgeschieden wird, vom Tubulussystem also unbeeinflusst bleibt, gilt: $U \cdot V = P \cdot GFR$ oder $GFR = U \cdot V / P$. Der Quotient $U \cdot V / P$ wird als Clearance einer Substanz bezeichnet.

Mit Hilfe des T/P-Quotienten ist es möglich, Aussagen über das Restfiltrat einer anurischen Niere zu machen: ein T/P-Quotient in einer anurischen Niere, der höher ist als in einer Niere mit Diurese, zeigt an, daß in dieser Niere filtriert und das Filtrat quantitativ resorbiert wurde.

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß nach Dextran 40 - Gabe bei Blutdruckwerten zwischen 40 und 60 mm Hg die Inulinkonzentrationen im Nierengewebe relativ niedrig und die Plasmainulinspiegel hoch waren. Daraus errechnet sich eine minimale glomeruläre Filtration. Die Anurie in diesem Bereich resultiert aus dem Filtrationsstop, das eine tubuläre Anreicherung von Inulin in der Niere verhindert: Situation 1. Bei höheren Blutdruckwerten zwischen 60 und 86 mm Hg und gleichzeitiger Anurie stieg kontinuierlich sowohl die glomeruläre Filtrationsrate wie auch der Inulinspiegel in der Niere auf maximale Werte, die Plasmainulinkonzentration sank. Dies weist auf die vollständige tubuläre Resorption des stark verminderten Glomerulumfiltrates hin: Situation 2. Diese mit Restfiltration einhergehende Oligo-Anurie ging bei einem Druck von 75 mm Hg in eine geringe Diurese über. Bei den mit Gelatine behandelten Tieren betrug die Inulinkonzentration in der Niere maximale Werte, um bei maximal erreichtem Blutdruck auf ein Minimum abzusinken, nachdem das Inulin bei maximaler Diurese aus der Niere abtransportiert worden ist; die von vorne herein relativ hohe glomeruläre Filtration stieg kontinuierlich mit dem Blutdruck an, die Seruminulinkonzentration fiel kontinuierlich ab: Situation 2. Obwohl hier die Diurese bei einem Blutdruck von 50 mm Hg einsetzte und relativ hohe Werte erreichte, wurden bis zu der maximalen Diurese bei 103 mm Hg große Inulinmengen in der Niere retiniert. Diese Situation wird damit erklärt, daß bei Einsetzen der Diurese nicht alle Nephren gleichzeitig mit der Harnausscheidung beginnen, sondern zunächst nur ein Teil in Funktion ist, d. h. der eine Teil anurisch, der andere polyurisch ist. Es ist zu vermuten, daß nach Dextran 40 die Anzahl der ausscheidenden Nephren geringer ist als nach Gelatine.

Mit Hilfe des T/P-Quotienten wurden entsprechende Filtrationsverhältnisse gefunden. Die Filtration begann nach der Reinfusion mit Gelatine bei 40 mm Hg und erreichte ihren Gipfel bei 65 mm Hg. Nach Dextran wurde eine vergleichbare

Filtration ab 60 mm Hg gesehen, der T/P-Gipfel lag bei 75 mm Hg, bei dem Druck, bei dem auch die Diurese einsetzte.

Der Literatur ist zu entnehmen, daß nach niedermolekularem Dextran oft ein Anstieg der Nierendurchblutung (51, 36, 25), jedoch keine Zunahme des Glomerulumfiltrates gefunden wurde. Hallwachs und Lutz (27, 30) sahen bei ihren Versuchen eine "doch etwas überraschende" Einschränkung der Filtratmenge um fast 50 %. Hölscher (28, 29) berichtete bei Blutverdünnungsuntersuchungen an Ratten ebenfalls über eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion nach Dextran 40 gegenüber der Gelatine. Verantwortlich hierfür werden die Unterschiede im Molekulargewicht und der Molekulargewichtsverteilung sowie vor allem in der Konzentration bei den verwendeten Präparaten gemacht (s. o.); sie erklären zumindest teilweise die stärkere Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach Dextran 40.

XI. Zusammenfassung

Die vorliegenden Untersuchungen sollten Aufschluß darüber erbringen, wie sich die Wiederauffüllung des Kreislaufvolumens nach Entblutungshypotonie durch die Volumensubstitutionsmittel Gelatine und niedermolekulares Dextran auf das arterielle Blutdruckverhalten und die Nierenfunktion von Ratten auswirkt.

Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

1. Der Ausgangsdruck wurde durch keines der verwendeten Blutersatzmittel erreicht.
2. Ein signifikanter Unterschied im Blutdruckverhalten wurde nicht gesehen.
3. Die Diurese setzte nach Gelatine bei 50 mm Hg ein und erreichte bei 85 mm Hg die doppelte Harnmenge wie nach niedermolekularer Dextrangabe, bei dem die Diurese bei 75 mm Hg begann.
4. Als Parameter der glomerulären Filtration und der tubulären Resorption wurden die Inulinkonzentrationen in der Niere, die Seruminulinkonzentration, die glomeruläre Filtrationsrate und der T/P-Quotient herangezogen. Im Bereich zwischen 40 und 60 mm Hg konnte nach Dextran im Gegensatz zu dem Gelatinepräparat keine nennenswerte Filtration gemessen werden (Anurie durch Filtrationsstop). Bei höheren Blutdruckwerten war bei beiden Serien eine Oligo-Anurie mit Restfiltration und vollständiger tubulärer Resorption zu verzeichnen.
5. Aus den vorliegenden Befunden ist der Schluß zu ziehen, daß nach der Wiederauffüllung des Kreislaufes durch Gelatine die Zahl der ausscheidenden Nephren größer ist als nach niedermolekularem Dextran, wie es sich beim T/P-Quotienten in entsprechenden Filtrationsverhältnissen ausdrückt.
6. Konsequenzen für die Klinik, die sich aus den vorliegenden Untersuchungen ergeben, sind, daß nach erheblicher Blutdrucksenkung durch massiven Blutverlust die Wiederauffüllung des Kreislaufvolumens sowohl durch nieder-

molekulares Dextran wie durch Gelatine eine Verschlechterung der Nierenleistung zur Folge hat, wobei der Effekt von Dextran 40 ungünstiger ist als der von Gelatine. Im Hinblick auf die Nierenfunktion sollte niedermolekulares Dextran möglichst mit einem osmotischen Diuretikum kombiniert werden.

XII. Literaturverzeichnis

- (1) Abeshouse, B. S.: Renal Decapsulation: A Review of the Literature and a report of ten cases. J. of Urology 53 (1945)
- (2) Arturson, G.; K. Granath, L. Thorén, G. Wallenius: The renal excretion of low molecular weight dextran. Acta chir. scand. 127,543 (1964)
- (3) Baker, S. L. and E. C. Dodds: Obstruction of the renal tubules during the excretion of hemoglobin. J. Exper. Path. 6,247 (1925)
- (4) Balint, P.; A. Fekete, E. Szalay, I. Taraba: Einfluß der Narkose auf den Verlauf der akuten Niereninsuffizienz. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 239, 497-506 (1960)
- (5) Balint, P. and J. Forgacs: Zur Bewertung der Inulin-clearance. Pflügers Arch. ges. Physiol. 271,23-34 (1960)
- (6) Baltzer, G.; A. Bolke: Über den Wassergehalt der Niere bei akutem Nierenversagen. Frankfurt. Z. Path. 72,353 (1963)
- (7) Baumann, K.; H. Oelert, G. Rumrich, K. J. Ullrich: Ist Inulin zur Messung des Glomerulumfiltrates beim Warmblüter geeignet. Pflügers Arch. ges. Physiol. 282, 238-241 (1965)
- (8) Bergentz, S. E.; T. Falkheden, S. Olsson: The effect of Rheomacrodex and albumin on kidney function in the early postoperative period. Scand. J. clin. lab. Invest. 17, suppl. 86, 128 (1965)

- (9) Bradley, M. N.: in: Amer. Surg. 30, 9, 589 (1964)
- (10) Buchborn, E.: Störungen der Harnkonzentrierung.
In: H. Schwiegk (Hrsg.): Handbuch der Inneren
Medizin I, Springer Verl. (1968)
- (11) Burri, C.; M. Allgöwer: Der therapeutische Effekt
verschiedener Plasmaexpander im experimentellen
haemorrhagischen Schock. Chirurg. 36, 1 (1965)
- (12) Corcoran, A. C.; I. Page: Posttraumatic renal injury:
Summary of experimental observation. Arch. Surg.
51, 93-101 (1945)
- (13) Cottier, P.; A. Basevi, H. J. Schafroth: Die Wirkung
eines Gelatineexpanders Physiogel auf die Nierenfunk-
tion. Helv. chir. Acta 33, 383 (1966)
- (14) Edel, H.; E. Buchborn: Akutes Nierenversagen. In:
Schwiegk, H. (Hrsg.). Handbuch der Inneren Medizin,
Bd. VIII/1. Springer (1968)
- (15) Eichler, J.; G. Stephan: Vergleichende Untersuchungen
nach Infusion von Plasmaexpandern. Münch. med. Wschr.
109, 1420 (1967)
- (16) Flanigan, W. J.; D. Oken: Renal micropuncture study
on the development of anuria in the rat with mercury-
induced acute renal failure. J. Clin. Invest. 44, 449
(1965)
- (17) Gelin, L.-E.: Anwendung und Mißbrauch von Rheomacro-
dex. Svensk. Lak. Tidn 63, 1377 (1966)
- (18) Gessler u. M. (1961/1964)
- (19) Gessler, U.: Experimentelle Untersuchungen zur Ent-
stehung der akuten Anurie. In: Sarre-Rother, Akutes
Nierenversagen. 1. Symp. d. Gesellsch. f. Nephrolog.
(1962). Thieme Stuttgart (1962)

- (20) Gessler, U.: Experimentelle Untersuchung zur Entstehung der akuten Anurie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 668 (1964)
- (21) Gessler, U.; A. Loreth, K. Schröder, M. Steinhausen: Experimentelle Untersuchungen der akuten Anurie beim haemorrhagischen Kollaps. Klin. Wschr. 43, 765 (1965)
- (22) Gessler, U.; D. Anders, M. Hüllmann: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie beim haemorrhagischen Kollaps. Klin. Wschr. 43, 765 (1965)
- (23) Gessler, U.; A. Loreth, K. Schröder, M. Steinhausen: Experimentelle Untersuchung über die glomeruläre Filtration anurischer Ratten nach Hämatinvergiftung. Klin. Wschr. 44, 628 (1966)
- (24) Gessler, U.; K. Schröder, H. Weidinger (Hrsg.): Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens. Thieme Stuttgart (1971)
- (25) Gruber, U. F.: Blutersatz. Springer-Verl. (1968)
- (26) Gutman, J.; C. W. Gottschalk, W. E. Lassiter: Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney. Science 147, 753 (1965)
- (27) Hallwachs, O.; H. Lutz: Die Nierenfunktion nach Infusion von Dextran- und Gelatine-Präparaten ohne und mit Zusatz von THAM im experimentellen haemorrhagischen Schock. Langenbecks Arch. klin. Chir. 318, 14 (1967)
- (28) Hölscher, B.: Vergleichende funktionelle und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung extremer Blutverdünnung mit Rheomacrodex, Haemaccel oder Tufufusin auf die Niere. Langenbecks Arch. klin. Chir. 320, 100 (1968)

- (29) Hölscher, B.: Über die Langzeitwirkung eines 50 %igen isovolämischen Blutersatzes mit 10 % Rheomacrodex in 0,9 NaCl oder Haemaccel auf die Niere. Langenbecks Arch. f. Chir. 327,1030 (1970)
- (30) Just, O. H.; H. Lutz: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks (Internationales Symposium). Thieme Stuttgart (1966)
- (31) Kief, H.; K. Engelhart: Reabsorptive Vakuolisierung der gewundenen Nierenhauptstücke (sog. osmotische Nephrose). Frankfurt. Z. Path. 75, 53 (1966)
- (32) Klütsch, K. von; A. Heidland, H. Kammerer: Nierenfunktion nach Infusion von niedermolekularem Dextran. Med. Klin. 60, 464 (1965)
- (33) Little, J. M.: A modified diphenylamine procedure for the determination of inulin. J. biol. Chem. 180, 747 (1949)
- (34) Lutz, H.: Experimentelle Untersuchungen über den Volumeneffekt kolloidaler Infusionsmittel auf der Basis von Dextran und Gelatine. Z. prakt. Anaesth. 2, 40 (1967)
- (35) Matheson, N. A.; D. R. Harper, A. J. Hedley, T. T. Irvin: Effect of low-molecular weight dextran on post-operative renal function. Lancet I, 779 (1965)
- (36) Murphy, G. P.; J. A. Gagnon: The hemodynamic alterations induced by low molecular weight dextran in normotension and hypotension. II. Observes alterations in renal clearances and transport. Invest. Urol. I, 574 (1964)

- (37) Noltenius, H.: Histologische Befunde an Nierenpunk-
taten zur Rückbildung des akuten Nierenversagens.
In: Akutes Nierenversagen. Hrsgg. von Sarre-Rother,
S. 27, Thieme Stuttgart (1962)
- (38) Ochwaldt, B.: Zur Selbststeuerung des Nierenkreislau-
fes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 207 (1956)
- (39) Oliver, J.; M. Mac Dowell, A. Tracy: The pathogenesis
of acute renal failure associated with traumatic and
toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and
the ischemic episode. J. clin. Invest. 30, 1307
(1951)
- (40) Ponfick, E.: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der
Transfusion. Virch. Arch. 62,273 (1875)
- (41) Rosenfeld, S.; A. L. Sellers: Pressure-Flow studies
in the isolated artificial heart-lung perfused mammalian
kidney. Amer. J. Physiol. 199, 499-502 (1960)
- (42) Ruiz-Guinazu, A.; J. B. Coelho, R. A. Paz: Methemo-
globin-Induced Acute Renal Failure in the Rat. In
vivo Observation, Histology and Micropuncture Measure-
ment of Intratubular and Postglomerular Vascular
Pressures. Nephron 4,257-275 (1967)
- (43) Sarre, H.; U. Gessler: Zur Pathogenese der Schockniere.
Med. Klinik 52,2125-2130 (1963)
- (44) Sarre, H.; R. Knorr: Führt die sog. osmotische Nephro-
se oder Zuckerspeicherniere zur Niereninsuffizienz?
Klin. Wschr. 7, 311 (1963)
- (45) Schmidt, H. D.; J. Schmier in: Z. Kreisl.-Forsch.
54, 4, 325 (1965)

- (46) Schnermann, J.; W. Nagel, K. Thureau: Die fröhdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach renaler Ischämie und haemorrhagischer Hypotension. Pflügers Arch. ges. Physiol. 287, 296 (1966)
- (47) Schülke, K.; W. Hartel: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Plasmaviskosität und des Blutvolumens nach Gabe von hoch und niedermolekularen Dextranen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 316,623 (1966)
- (48) Scott, W. N.; D. L. Maude, J. H. Shehadeh, A. K. Soloman; Absorption of Inulin by the Renal Tubule of Necturus. Physiologist 7, 249 (1964)
- (49) Shirpley, R. E.; R. S. Study: Change in Renal Blood Flow, Extraction of Inulin, Glomerular Filtration Rate, Tissue Pressure, and Urine Flow, with Acute Alteration of Renal Artery Blood Pressure. Amer. J. Physiol. 167, 676 (1951)
- (50) Siegenthaler, W.; U. Veragut: Schock. In: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, Thieme Stuttgart (1970)
- (51) Silk, M. R.: The effect of dextran and hydroxyethyl starch on renal hemodynamics. J. Trauma, 6, 717 (1966)
- (52) Smith, H. W.: The Kidney Structure and function in health and disease. Oxf. Univ. Press New York (1955)
- (53) Soloman, A. K.; D. L. Maude, J. H. Shehadeh, W. N. Scott: Inulin Absorption By Necturus Proximal Tubule and some Consequences there of Secretion and Excretion. 2. wiss. Konf. d. Ges. dtsh. Naturforscher u. Ärzte 1964. Springer Verl. (1965)
- (54) Steinhausen, M. von; A. Loreth: Strömungsgeschwindigkeit in den Harnkanälchen von Ratten bei Entblutungs-hypotonie. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281 (1964)

- (55) Steinhausen, M.: Mikrozirkulation von Lissamingrün an der Warmblüterniere. Unterrichtsfilm 1006 B, Institut f. d. wissensch. Film, Göttingen (1965)
- (56) Steinhausen, M. von; A. Loreth, S. Olson: Tubuläre Harnstromstärke von Katzen, ihre Abhängigkeit vom arteriellen Druck und von experimentellen Änderungen der Harnviscosität.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 283, R 23 (1965)
- (57) Steinhausen, M.: Dextran und tubulärer Harnstrom.
In: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks.
Thieme Stuttgart (1966)
- (58) Thimme, W.; W. Dissmann, R. Eisele: Blut und kolloidale Volumenersatzmittel. Med. Welt 12, 477 (1970)
- (59) Thoenes, W.; K. H. Langer, A. Warning: Funktionsmorphologische Studien zur energetischen Insuffizienz des Nierentubulus. Untersuchungen an der Rattenniere nach Oberflächenbetropfung mit Kaliumcyanid.
Klin. Wschr. 46, 696 (1968)
- (60) Thureau, K.; P. Deetjen, J. Ranke: Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im haemorrhagischen Schock. Akutes Nierenversagen 1. Symp. Ges. Nephrol. 1961, Thiemeverlag Stuttgart (1962)
- (61) Thureau, K.; E. Wober: Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsveränderungen in der Niere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 533 (1962)
- (62) Thureau, K.; J. Schnermann: Die Natriumkonzentration an der Macula-densa-Zelle als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche)
Klin. Wschr. 43, 410 (1965)

- (63) Ullrich, K. J.; K. H. Jarausch: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 537-550 (1956)
- (64) Ullrich, K. J.: Physiologie der Niere. In: Keidel, Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Thieme Stuttgart (1967)
- (65) Van Slyke, D. D.: The effects of shock on the kidney. Ann. intern. Med. 28, 701 (1948)
- (66) Wiggers, C. J.: Physiology of shock. New York: Commonwealth Found (1950)
- (67) Zahler, P.: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß der Plasmaersatzlösung Physiogel auf die Blutsenkung und die Viskosität von menschlichem Blut. Helv. chir. Acta 33, 348 (1966)
- (68) Zollinger, H. U. In: Helv. chir. Acta 18, 146 (1951)
- (69) Zollinger, H. U.: Anurie der Chromoproteinniere. Thieme Stuttgart (1952)
- (70) Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr, W.; E. Uehlinger: Spezielle patholog. Anatomie, Bd. III, S. 46. Springer (1966)

L e b e n s l a u f

Am 17. Mai 1945 wurde ich als Sohn des Studenten der Rechtswissenschaften Wilhelm Gampert und seiner Ehefrau Annemarie in Schwabach/Mfr. geboren.

Von 1951 - 1955 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg, von 1955 an das Melanchthongymnasium in Nürnberg, an dem ich 1964 das Abitur ablegte.

Danach studierte ich zunächst ein Jahr evang. Theologie an der Universität Erlangen, wandte mich aber 1965 dem Studium der Medizin zu. Das Vorphysikum legte ich in Erlangen 1966 ab, das Physikum 1968 und das Staatsexamen im Jahre 1971. Im April 1973 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Zur Zeit bin ich als chirurgischer Assistenzarzt an der chir. Abteilung des Kreiskrankenhauses Eschenbach/OPf. tätig.

Wilhelm Gampert

Dissertations-Druckerei HOGEL, Erlangen, Hauptstr. 109